

## Interleucina-18 (IL-18) y otros parámetros inmunológicos como marcadores de gravedad en la pancreatitis aguda

M. A. Martín, E. Saracíbar, A. Santamaría, E. Arranz<sup>1</sup>, J. A. Garrote<sup>2</sup>, A. Almaraz<sup>3</sup>, M. L. del Olmo<sup>4</sup>, F. García-Pajares, P. Fernández-Orcajo, R. Velicia, A. Blanco-Quirós<sup>1</sup> y A. Caro-Patón

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Río Hortega. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. <sup>1</sup>Departamento de Pediatría e Inmunología. Instituto de Biología Molecular y Genética (IBGM). <sup>2</sup>Unidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría e Inmunología. Instituto de Biología Molecular y Genética (IBGM). CSIC. <sup>3</sup>Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid*

### RESUMEN

**Objetivo:** se trata de comparar prospectivamente el comportamiento durante la primera semana del ingreso de los niveles de interleucina-18 (IL-18), y otros parámetros inmunológicos entre pacientes con pancreatitis aguda con y sin criterios de gravedad, así como entre pacientes con y sin desarrollo ulterior de pseudoquistes.

**Pacientes y métodos:** se compararon en 36 pacientes con pancreatitis aguda los resultados de sTNF-RI, IL-1Ra, IL-6 e IL-18 los días 1, 2, 3 y 7 desde el ingreso entre pancreatitis leve, grave y un grupo control (13 pacientes) con cólico biliar simple, así como entre pacientes con o sin pseudoquiste.

**Resultados:** al comparar pancreatitis leve con grave, IL-18 fue significativamente superior sólo el primer día en las pancreatitis graves y los otros parámetros a partir del segundo día de forma mantenida. También en pacientes que desarrollaron pseudoquiste, IL-18 estuvo significativamente elevada el primer día.

**Conclusiones:** IL-18 resultó el marcador más precoz de complicaciones y gravedad de la pancreatitis aguda a nivel sistémico y local (pseudoquiste).

**Palabras clave:** Interleucina-18. Pancreatitis aguda. Gravedad. Pseudoquiste.

### ABSTRACT

**Objective:** our aim was to prospectively compare the behavior of interleukin 18 (IL-18) levels and other immunological parameters during the first week of hospitalization between acute pancreatitis patients with and without severity criteria, as well as between patients with and without late pseudocyst development.

**Patients and methods:** in 36 patients with acute pancreatitis we compared sTNF-RI, IL-1Ra, IL-6, and IL-18 levels at days 1, 2, 3 and 7 after hospitalization between mild pancreatitis, severe pancreatitis, and a "control" group (13 patients) with uncomplicated biliary colic, as well as between patients with and without pseudocyst.

**Results:** on comparing mild to severe pancreatitis, IL-18 was significantly higher only the first day in severe pancreatitis, while the other parameters were steadily higher after the second day. In patients developing pseudocyst, IL-18 was also noticeably higher the first day.

**Conclusions:** IL-18 appears to be the earliest marker of complications and severity in acute pancreatitis at both the systemic and local level (pseudocyst).

**Key words:** Interleukin 18. Acute pancreatitis. Severity. Pseudocyst.

---

Martín MA, Saracíbar E, Santamaría A, Arranz E, Garrote JA, Almaraz A, del Olmo ML, García-Pajares F, Fernández-Orcajo P, Delicia R, Blanco-Quirós A, Caro-Patón A. Interleucina-18 (IL-18) y otros parámetros inmunológicos como marcadores de gravedad en la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 768-773.

---

Recibido: 28-07-08.  
Aceptado: 10-11-08.

Correspondencia: M<sup>a</sup> Lourdes del Olmo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. C/ Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. e-mail: ldelolmo@yahoo.es

### INTRODUCCIÓN

A pesar de que en la actualidad poseemos conocimientos más profundos sobre la fisiopatología de la pancreatitis aguda (PA), y que disponemos de mejores medios terapéuticos fundamentalmente a nivel de cuidados intensivos, sin embargo se mantiene una elevada morbili-

dad y mortalidad clínica (1), determinada fundamentalmente por el fracaso orgánico sistémico que acontece en la pancreatitis grave (2), como consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica.

Desde un principio se han buscado parámetros que permitan predecir de forma precoz qué pacientes van a evolucionar hacia la forma grave de la enfermedad, para poder optimizar el tratamiento, previniendo el desarrollo de complicaciones locales y evitar el fracaso orgánico sistémico. En un principio estos criterios de gravedad eran básicamente de tipo clínico (3-9). Según se ha avanzado en el estudio de la fisiopatología de la PA, se ha aceptado que se trata de un proceso en el que participa la respuesta inflamatoria natural y específica, con liberación local y sistémica de sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias de diferentes tipos (10). Entre estas sustancias se encuentran las citocinas, sus receptores solubles y los correspondientes antagonistas, y otras moléculas que participan en la respuesta inmune. En estudios clínicos (11-13) en pacientes con PA la síntesis de citocinas se produce entre las primeras 48 horas, con un pico máximo de producción alrededor de las 48-72 horas. La disfunción orgánica suele iniciarse entre las 12-72 horas del ingreso, coincidiendo con el pico máximo de citocinas y de otros mediadores de tipo pro- y antiinflamatorio. Los estudios actuales tratan de determinar cuáles de estos mediadores son más sensibles y específicos para predecir precozmente (en las primeras 24-48 horas) los pacientes que tendrán una mala evolución, antes de que aparezcan las complicaciones. En este sentido se viene considerando a la IL-18 como una citocina responsable de alteraciones sistémicas y de gravedad en la PA (14-23).

A la vista de los datos existentes en la literatura acerca de la importante participación de la IL-18 y otras citocinas en la fisiopatología de la respuesta inflamatoria en la PA, tanto a nivel sistémico como local, nos planteamos los siguientes objetivos: a) estudio de los niveles séricos de IL-18 y otras citocinas, sus receptores solubles y antagonistas durante la evolución de pacientes con PA; b) comparar los resultados obtenidos en los pacientes con PA con los de un grupo control que presentaban patología biliar sin repercusión pancreática; y c) análisis de los parámetros inmunológicos en pacientes con pancreatitis, en relación al desarrollo ulterior de pseudoquistes pancreáticos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Para establecer los grupos de estudio, se siguieron los criterios definidos en la clasificación de Atlanta (3) y la reunión de consenso de Santorini (4), que establece el diagnóstico de PA cuando existe clínica compatible, asociado a elevación de amilasa o lipasa en suero mayor de tres veces su valor normal, y se pueden excluir otras patologías con o sin prueba de imagen compatible. Cuando no existe disfunción orgánica ni complicaciones locales se considera pancreatitis leve (PL) y pancreatitis grave (PG) cuando se producen complicaciones locales y/o datos de

disfunción de órganos a distancia, valorados especialmente por una  $pO_2 \leq 60$  mmHg y/o creatinina  $\geq 2$  mg/dl después de rehidratación. En todos los casos, esta disfunción fue transitoria, y de hecho ninguno de ellos precisó ingreso en UCI. Se utilizaron las técnicas de imagen que se consideraron necesarias de forma individualizada, como la radiología simple de tórax y abdomen, ecografía abdominal, tomografía axial computarizada (TAC), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y colangiopancreatografía por resonancia magnética (CP-RMN). La TAC dinámica se realizó en todos los pacientes con criterios de gravedad (entre 7 y 8 puntos combinando los criterios de Balthazar y el porcentaje de necrosis).

## Pacientes

Se incluyeron 36 pacientes consecutivos con pancreatitis aguda. Se diferenciaron 2 grupos: 25 pacientes con pancreatitis leve (14 mujeres y 11 varones; media de edad, 60,83; intervalo 29-89) y 11 casos de pancreatitis grave (5 mujeres y 6 varones; media de edad, 59,55; intervalo 35-91). El grupo control (C) incluía a 13 pacientes (11 mujeres y 2 varones; media de edad, 56,64 años; intervalo 28-82 años), que incluía pacientes con cólico biliar no complicado o complicado con coledocolitiasis sin colangitis asociada, y en todo caso sin datos de PA. En cuanto a la etiología de la PA, fue de origen biliar en 23 pacientes (17 PL y 6 PG) y alcohólica en 9 (5 PL y 3 PG). Cuatro pacientes presentaban otras causas que incluían pancreatitis idiopáticas y fibrosis de la papila de Vater (3 PL y 1 PG).

Este estudio ha sido llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

## Métodos

### *Determinaciones bioquímicas y hemograma*

Se realizaron extracciones dentro de las primeras 24 horas del ingreso. Se determinaron hemograma, glucosa, urea, creatinina, iones, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GGT, GOT/AST, GPT/ALT, amilasa, lipasa, calcio, LDH y PCR en autoanalizador multicanal modelo Hitachi 917 (Roche-diagnostics). También se determinó  $pO_2$  mediante analizador Critical Care Laboratory Syntesis 15.

### *Determinación de IL-18 y otros parámetros inmunológicos*

Se obtuvieron muestras en las primeras 24, 48 y 72 horas y al 7º día. Se extrajeron 10 cc de sangre, centrifugándose a 3.500 x g durante 10 minutos. El suero se almacenó a -70 °C hasta su procesamiento. Se determinaron: sTNFRI, IL-1Ra, IL-6 e IL-18. Para las dos primeras se utilizaron los Kit comerciales "Quantikine Human Immu-

noassay" (R & D Systems, Inc. Minneapolis EE. UU.) Para las restantes se utilizaron los Kit ELISA humanos de Diaclone (Diaclone Research. Besançon. Francia). El número de pacientes (n) a los que se realizaron las determinaciones en cada uno de los tiempos del estudio fue variable, representándose en las correspondientes tablas.

### Análisis estadístico

Se compararon entre sí los distintos parámetros inmunológicos (IL-18, sTNFRI, IL-1Ra, IL-6) en los tres grupos del estudio, así como diferenciando por la evolución a pseudoquiste. Los datos se analizaron con el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 11.5). Los procedimientos estadísticos utilizados han sido no paramétricos dado el tamaño muestral. Concretamente se ha usado la U de Mann-Whitney en el caso de una variable

cuantitativa y una cualitativa con dos categorías. En el caso de que esta última no fuera dicotómica, el test utilizado ha sido la H de Kruskal-Wallis. En todos los casos se ha manejado un error  $\alpha$  de 0,05.

### RESULTADOS

#### Análisis de los parámetros inmunológicos en los tres grupos (PL, PG y C) (Tabla I)

En los grupos de PL y PG se establecieron comparaciones el 1º, 2º, 3º y 7º día y cuando se compararon los controles se realizó en los días 1º, 2º y 3º porque en ocasiones estos últimos permanecían ingresados menos de siete días.

Los niveles más bajos de sTNFRI se detectaron en los grupos control y PL sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos en ninguno de los días estudiados.

Tabla I. Valores de los parámetros estudiados (media  $\pm$  esm) en pg/ml en los distintos grupos y periodos del estudio

sTNFRI	1º día	2º día	3º día	7º día
C	n = 6 2.041,17 $\pm$ 613,12	n = 6 2.243,33 $\pm$ 525,95	n = 5 2.415,00 $\pm$ 558,22	
PL	n = 25 2.502,64 $\pm$ 322,89	n = 25 1.999,40 $\pm$ 214,77	n = 25 1.878,28 $\pm$ 191,57	n = 18 1.755,11 $\pm$ 199,50
PG	n = 9 4.326,00 $\pm$ 1.305,93	n = 9 4.438,67 $\pm$ 1.109,37	n = 9 4.410,22 $\pm$ 1.187,21	n = 9 4.873,89 $\pm$ 1.123,69
Significación (C/PL)	n.s.	n.s.	n.s.	
Significación (PL/PG)	n.s.	p = 0,012*	p = 0,014*	p = 0,002*
IL- 1Ra	1º día	2º día	3º día	7º día
C	n = 11 594,19 $\pm$ 224,84	n = 11 503,86 $\pm$ 210,41	n = 8 699,20 $\pm$ 299,26	
PL	n = 21 1.048,41 $\pm$ 200,42	n = 22 650,36 $\pm$ 114,75	n = 18 592,84 $\pm$ 104,60	n = 13 407,86 $\pm$ 102,46
PS	n = 10 1.562,56 $\pm$ 288,39	n = 10 1.359,44 $\pm$ 233,04	n = 11 1.536,53 $\pm$ 238,58	n = 10 1.339,46 $\pm$ 257,53
Significación (C/PL)	n.s.	n.s.	n.s.	
Significación (PL/PG)	n.s.	p = 0,008*	p = 0,001*	p = 0,002*
IL- 6	1º día	2º día	3º día	7º día
C	n = 5 32,08 $\pm$ 15,65	n = 5 20,32 $\pm$ 9,55	n = 5 19,04 $\pm$ 8,84	
PL	n = 25 57,08 $\pm$ 13,39	n = 25 39,15 $\pm$ 10,66	n = 25 28,72 $\pm$ 7,60	n = 19 7,51 $\pm$ 2,42
PG	n = 9 79,98 $\pm$ 25,74	n = 9 143,93 $\pm$ 34,58	n = 9 151,90 $\pm$ 30,46	n = 9 86,67 $\pm$ 23,69
Significación (C/PL)	n.s.	n.s.	n.s.	
Significación (PL/PG)	n.s.	p = 0,005*	p = 0,000*	p = 0,004*
IL-18	1º día	2º día	3º día	7º día
C	n = 13 29,60 $\pm$ 15,22	n = 11 55,24 $\pm$ 27,27	n = 7 43,06 $\pm$ 23,09	
PL	n = 21 17,03 $\pm$ 7,04	n = 22 33,79 $\pm$ 11,28	n = 19 45,03 $\pm$ 13,45	n = 12 20,42 $\pm$ 9,93
PG	n = 10 92,50 $\pm$ 27,30	n = 10 170,04 $\pm$ 69,20	n = 11 135,91 $\pm$ 49,11	n = 10 108,04 $\pm$ 34,33
Significación (C/PL)	n.s.	n.s.	n.s.	
Significación (PL/PG)	p = 0,001*	n.s.	n.s.	n.s.

C: control; PL: pancreatitis leve; PG: pancreatitis grave; \*: diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ); n.s.: diferencia no significativa.

Entre PL y PG los niveles de sTNFR1 mostraban diferencias significativas al 2º, 3º y 7º día.

Al analizar los niveles séricos de la IL-1Ra no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre controles y PL en ninguno de los días del estudio. Estas se detectaron entre PL y PG los días 2º, 3º y 7º.

La IL-6 se comporta de forma similar a la IL-1Ra: no hay diferencias estadísticamente significativas entre controles y PL, detectándose entre PL y PG los días 2º, 3º y 7º.

Al analizar los niveles séricos de IL-18, no se detectaron diferencias significativas entre controles y PL; en cambio se detectaron entre PL y PG en las primeras 24 horas. En los otros días estudiados, aunque los valores son más elevados en el grupo de PG, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### Análisis de los parámetros inmunológicos en pacientes con pancreatitis, en relación con la evolución a pseudoquiste (Tabla II)

Separando los pacientes entre aquellos que evolucionaron a pseudoquiste (8) y los que no (27), considerando

conjuntamente PL y PG, los valores de IL-18 muestran diferencias estadísticamente significativas en las primeras 24 horas. Posteriormente, aunque la media es más elevada en los pacientes que desarrollan pseudoquiste, sin embargo existe una gran dispersión de datos. Los niveles de sTNFR1 son muy similares en ambos grupos no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Los valores del antagonista IL-1Ra en los pacientes que desarrollan pseudoquiste, muestran diferencias estadísticamente significativas al 7º día. Los valores de IL-6 en los pacientes que no desarrollan pseudoquiste se mantienen en niveles inferiores a los que sí lo presentan, elevándose en estos últimos a las 48 horas, manteniéndose en niveles superiores y mostrando diferencias significativas entre ambos grupos.

### DISCUSIÓN

Cabe destacar que en general ni la IL-18 ni los demás parámetros inmunológicos valorados en este trabajo mediante estudios estadísticos comparativos no paramétri-

**Tabla II. Valores de los parámetros estudiados (media ± esm) en pg/ml en función de la existencia de pseudoquiste, considerando el grupo total de pacientes (PL y PS)**

sTNFR1				
Días	1	2	3	7
Seudoquiste no	n = 27 3.115,41 ± 519,26	n = 27 2.578,70 ± 449,39	n = 27 2.481,41 ± 467,08	n = 20 2.546,30 ± 600,58
Seudoquiste sí	n = 7 2.483,43 ± 614,25	n = 7 2.901,14 ± 563,07	n = 7 2.807,29 ± 538,65	n = 7 3.504,43 ± 683,59
Significación	n.s.	n.s.	n.s.	n.s. (p = 0,063)
1Ra				
Días	1	2	3	7
Seudoquiste no	n = 24 1.197,05 ± 193,53	n = 25 767,34 ± 121,47	n = 21 811,62 ± 157,91	n = 15 506,80 ± 118,78
Seudoquiste sí	n = 7 1.273,30 ± 359,88	n = 7 1.245,56 ± 848,91	n = 8 1.316,10 ± 258,51	n = 8 1.386,85 ± 313,63
Significación	n.s.	n.s.	n.s. (p = 0,059)	p = 0,013*
IL-6				
Días	1	2	3	7
Seudoquiste no	n = 27 57,52 ± 12,77	n = 27 41,45 ± 10,54	n = 27 33,40 ± 7,93	n = 21 9,05 ± 2,79
Seudoquiste sí	n = 7 84,81 ± 30,93	n = 7 165,00 ± 39,04	n = 7 169,06 ± 36,34	n = 7 104,64 ± 26,48
Significación	n.s.	p = 0,002*	p = 0,002*	p = 0,003*
IL-18				
Días	1	2	3	7
Seudoquiste no	n = 24 33,54 ± 14,28	n = 25 67,91 ± 28,42	n = 22 70,60 ± 24,18	n = 14 37,71 ± 17,48
Seudoquiste sí	n = 7 68,26 ± 13,23	n = 7 106,56 ± 54,44	n = 8 99,66 ± 44,28	n = 8 99,69 ± 39,13
Significación	p = 0,007*	n.s.	n.s.	n.s.

\*: diferencia estadísticamente significativa (p ≤ 0,05); n.s.: diferencia no significativa.

cos, diferencian entre controles con patología biliar y pacientes con pancreatitis leve. Ello indica que los parámetros estudiados no discriminarían entre pacientes con patología biliar, considerados por nosotros como "grupo control", y aquellos con pancreatitis leve, aunque se ha observado una cierta tendencia no significativa a mayores niveles en las pancreatitis leves al compararlo con el grupo control en las primeras 24 horas de evolución.

Nos decidimos a determinar la IL-18, que algunos autores han considerado como marcador pronóstico de gravedad (14-20), así como el receptor-I soluble del TNF (sTNFR1) y el antagonista del receptor de la IL-1 $\beta$  (IL-1Ra) teniendo en cuenta, que en estudios previos (24), no se detectaron datos fiables en cuanto a los niveles séricos de sus correspondientes citocinas. En cuanto al sTNFR1, la significación estadística detectada a partir de las 48 horas que se mantiene a las 72 horas y a los 7 días, parece indicar que este pudiera tener valor pronóstico a partir del 2º día, lo cual se ha observado también en otros estudios donde se detecta elevación significativamente mayor del sTNFR1 en relación con la gravedad, la existencia de necrosis pancreática y/o fallo multiorgánico (25-28).

De la misma manera que sucede para el sTNFR1, la IL-1Ra no parece ser predictor de gravedad en nuestro estudio hasta las 48 horas. Estos resultados coinciden con los de otros autores (18,29) en los que el tiempo de latencia de máxima elevación de la IL-1Ra se produce entre las 24-48 horas del ingreso. Nuestros datos contrastan sin embargo con los obtenidos por Mayer y cols. (18) que detectan diferencias significativas ya a las 24 y 48 horas a favor de las pancreatitis graves, comportándose para ellos como un marcador pronóstico más precoz.

La IL-6 presentó un comportamiento similar a los dos parámetros analizados anteriormente, observándose diferencias no significativas entre pancreatitis leves y graves a las 24 horas, alcanzando en estas últimas sus valores máximos a las 48-72 horas. Hallazgos similares son los obtenidos por Heresbach (30) y Mayer (18), aunque la mayoría de las publicaciones detectan los valores máximos antes de las 48 horas (31-35). En cualquier caso, la IL-6 es considerada la más útil clínicamente como marcador de gravedad (35-39). Algunos estudios sugieren que la asociación de IL-6 y lipasa pudieran ser buenos parámetros de diagnóstico y pronóstico en la práctica clínica diaria (34). Llama la atención la persistencia al 7º día de las diferencias significativas entre pancreatitis leves y graves, lo que parece indicar que persiste su producción, ya que la vida media de esta citocina es muy corta. En este sentido, en un estudio realizado en pacientes con necrosis pancreática, estéril o infectada, la IL-6 y el sICAM1 se encontraban elevados en ambos grupos, y sus niveles permanecían elevados varios días incluso después de la eliminación quirúrgica de los tejidos infectados (40).

La IL-18 mostró diferencias significativas entre pancreatitis leves y graves en las primeras 24 horas, por lo que esta citocina ha sido la única con valor predictivo el

primer día. Es de destacar también la evidente tendencia mantenida durante todo el periodo de observación a valores más elevados en las pancreatitis graves. Estos resultados son similares a los detectados en otros estudios (18,20-22). Finalmente y en relación a la importancia que puede tener esta citocina en la patogenia de las lesiones inflamatorias sistémicas de la pancreatitis aguda, cabe mencionar el estudio de Rau y cols. (17) que detecta los niveles de IL-18 en ascitis veinte veces más alto que en el suero de pacientes con pancreatitis aguda grave sin elevación paralela del IFN- $\gamma$ . Algunos autores relacionan la elevación de IL-18 con una reducción en la capacidad antioxidante, medida por los niveles de glutatión-peroxidasa y selenio (21,22). También se ha sugerido una relación entre esta citocina y las alteraciones hepáticas observadas en algunos casos de pancreatitis aguda (19,22,41), y las lesiones pulmonares observadas en ratas con pancreatitis aguda experimental (42). Finalmente en estudios recientes se ha relacionado la elevación de IL-18 en ratas con pancreatitis aguda experimental asociada a obesidad, y el papel protector de la leptina (43). Por último, algunos autores han sugerido algunas medidas farmacológicas en base al papel de esta interleucina en la PA (22,42,44).

La evolución a pseudoquiste es un parámetro de gravedad aceptado en los diferentes consensos. Los pacientes que lo desarrollan presentan niveles significativamente mayores de IL-1Ra y casi significativos de sTNFR. Estos parámetros inmunológicos no pueden considerarse marcadores precoces de evolución a pseudoquiste ya que no se aprecian diferencias significativas durante los tres primeros días. En cambio la IL-6 podría ser mejor predictor que los anteriores en cuanto a la aparición de pseudoquiste, ya que comienza siendo significativa la diferencia a partir del 2º día, manteniéndose hasta el 7º, aunque con tendencia descendente.

Sin duda, en nuestro estudio quien mejor se relacionó con la ulterior aparición de pseudoquiste ya desde el primer día es la IL-18.

En conclusión, como criterios indicadores de gravedad de la pancreatitis aguda, los niveles séricos de IL-18 se mostraron más precoces que el resto de los parámetros estudiados. A partir de las 48 horas resultaron marcadores de gravedad el sTNFR1, IL-1Ra e IL-6, cuyos valores persistieron elevados al compararlos con los pacientes con pancreatitis leve los siete días del estudio, sugiriendo una producción mantenida de dichos parámetros a diferencia de lo que sucede con la IL-18. Según nuestros resultados, estos marcadores inmunológicos, no permiten diferenciar entre pacientes con patología biliar y aquellos con pancreatitis leve. En los pacientes que evolucionaron a pseudoquiste, la IL-18 se comportó como marcador precoz. La IL-6 resultó ser un buen marcador a partir de las 48 horas. Además de este, la IL-1Ra estaba significativamente elevada al 7º día, por lo que podría ser indicador de lesión necroinflamatoria mantenida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377-86.
2. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
3. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
4. Devernis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. The Santorini Consensus Conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195-210.
5. Taxonera Samsó C. Early assessment of severity in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 515-8.
6. Triester SL, Kowdley KV. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 167-76.
7. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
8. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, et al. Multiple organ dysfunctions associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274-9.
9. Simchuk EJ, Traverso LH, Nukui Y, et al. Computed tomography severity index is a predictor of outcome for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179: 352-5.
10. Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Covien C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F, et al. Effect of administration of rectal indomethacin on amylase serum levels alter endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 330-6.
11. Lebel-Binay S, Berger A, Zinzindohoue F, Cugnenc P, Thiounn N, Fridman WH, et al. Interleukin-18: biological properties and clinical implications. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 15-26.
12. Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, et al. Interleukin-18 (IFN- $\gamma$  inducing factor) induces IL-1 $\beta$  and IL-8 via TNF- $\alpha$  production in from non-CD141 human blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 711-24.
13. Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 264-9.
14. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J of Leukocyte Biology* 2003; 73: 213-24.
15. Norman J, Yang J, Fink G, et al. Severity and mortality of experimental pancreatitis are dependent on interleukin-1 converting enzyme (ICE). *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 113-8.
16. Biet F, Loch C, Kremer L. Immunoregulatory functions of interleukin 18 and its role in defense against bacterial pathogens. *J Mol Med* 2002; 80: 147-62.
17. Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complication. *Crit Care Med* 2001; 29: 1556-62.
18. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-52.
19. Endo S, Inoue Y, Fujino Y, Wakabayashi G, Inada K, Sato S. Interleukin 18 levels reflect the severity of acute pancreatitis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2001; 110: 285-91.
20. Wereszczynska-Siemiakowska U, Mroczo B, Siemiakowski A. Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1097-102.
21. Wereszczynska-Siemiakowska U, Mroczo B, Siemiakowski A, Szmitkowski M, Borawska M, Kosel J. The importance of interleukine 10, glutathione peroxidase and selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 642-50.
22. Yuan BS, Zhu RM, Braddock M, Zhang XH, Shi W, Zheng MH. Interleukin-18: a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in acute pancreatitis. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1261-71.
23. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, et al. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 158-65.
24. Mozo G, del Olmo ML, Caro-Patón A, Reyes E, Manzano L, Belmonte A, et al. Lung changes and cytokine levels in a model of experimental acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 53-9.
25. De Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KCH. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 349-53.
26. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Beppu T, Shimada S, et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21: 141-6.
27. Kaufmann P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumour necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 841-8.
28. Messmann H, Grüne S, Sitter-Heinisch A, et al. TNF and TNF receptors p55 and p75 in acute mild and severe pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 464.
29. Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and E-selectin concentrations: A comparison in patients with severe acute pancreatitis and severe sepsis. *J Crit Care* 1999; 14: 63-8.
30. Heresbach D, Letourneur JP, Bahon I, Pagenault M, Guillou Y-M, Dyard F, et al. Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 554-60.
31. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 162-70.
32. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Fiocchi M, Barakat. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta-2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis: comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2341-8.
33. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis. An early and sustained response although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999; 27: 749-55.
34. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Miniero R, Barakat B, Fiocchi M, Cappelletti O. Simultaneous serum assays of lipase and interleukin 6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1999; 45: 1762-7.
35. Lipsett P. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, markers, or more of the same? *Crit Care Med* 2001; 29: 1640-8.
36. Chen CC, Wang SS, Lee FW, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in the early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 213-8.
37. Leser HG, Gross V, Scheibeabogen C, Heinisch A, Schölmerich J. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782-5.
38. Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez JE, Caraballo F, Scheibeabogen C, Heinisch A, et al. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis: comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992; 33: 1264-7.
39. Heath DI, Cruikshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34: 41-5.
40. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 28: 41-9.
41. Martín Alonso MA, Santamaría A, Saracíbar E, Arranz E, Garrote JA, et al. Cytokines and other immunological parameters as markers of distant organ involvement in acute pancreatitis. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 401-6.
42. Zhang ZH, Zhu RM, Xu WA, Wan HJ, Lu H. Therapeutic effects of caspase-1 inhibitors on acute lung injury in experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 623-7.
43. Senello JA, Fayad R, Pini M, Gove ME, Ponemone V, Cabay RJ, et al. Interleukin-18, together with interleukin-12, induces severe acute pancreatitis in obese but not in non-obese leptin-deficient mice. *PNAS* 2008; 105: 8085-90.
44. Kast RE. Ritonavir and Disulfiram may be synergistic in lowering active interleukin-18 levels in acute pancreatitis, and thereby hasten recovery. *J Pancreas* 2008; 9: 350-3.